

ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

KISFALUDY LAJOS

AZ ELMÉLET
ÉS GYAKORLAT
KAPCSOLATA
A PEPTIDKÉMIÁBAN



38

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

**ÉRTEKEZÉSEK
EMLÉKEZÉSEK**

ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

SZERKESZTI
TOLNAI MÁRTON

KISFALUDY LAJOS

**AZ ELMÉLET
ÉS GYAKORLAT
KAPCSOLATA
A PEPTIDKÉMIÁBAN**

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓ

1982. OKTÓBER 20.



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

A kiadványsorozatban a Magyar Tudományos Akadémia 1982.
évi CXLII. Közgyűlése időpontjától megválasztott rendes és
levelező tagok székfoglalói — önálló kötetben — látnak
napvilágot.

A sorozat indításáról az Akadémia főtitkárának 22/I/1982.
számú állásfoglalása rendelkezett.

ISBN 963 05 3970 5

© Akadémiai Kiadó, Budapest 1985, Kisfaludy Lajos

Printed in Hungary

Egy-egy tudományág fejlődésében mindig döntő szerepet játszott az elméleti összefüggések feltárásán alapuló új metodikai módszerek bevezetése, ill. a meglevők finomítása. A leglátványosabb példát a közelmúltban talán a biológia szolgáltatta. A radioimmunoassay továbbfejlesztése az immunhisztokémiai, immunfluoreszcens stb. módszerek elterjedése tette lehetővé számos ún. „szabályozó peptid” felfedezését. Mennyiségüket pontosan meghatározni az agy különböző részeiben, de a szervezet egyéb helyein is. Ez a felfedezés újabb lendületet adott a kutatásnak e vegyületek fiziológiai szerepét illetően, nevezetesen azonnal felvetődött a kérdés: mi a szerepe egy „valódi” gasztrointesztinális peptidnek az agyban és fordítva? Ma már számos peptidről mutatták ki többszörös aktivitásukat, ami további olyan kutatások kiindulópontjává vált mint a több-receptor elmélet, receptor—hormon kölcsönhatások, fiziológiás konformációk stb. Ha most a fiziológiás szintről a farmakológiai szintre lépünk, más szóval a gyakorlati felhasználás szemüvegén keresztül nézzük a kérdést, megállapítható, hogy egyes peptidek újabban felfedezett hatásai igen reménykeltőek a terápiás felhasználás szempontjából.

A tiotropin releasing hormont (TRH) pl. csak diagnosztikumként lehetett hasznosítani. Analógjainak viszont központi idegrendszeri hatásán alapuló gyógyszerre fejlesztésével jelenleg több világcég foglalkozik. A szomatosztatin több fontos hormon (inzulin, glukagon, gasztrin) szekréciójára kifejtett gátló hatását ezideig még nem lehetett gyakorlatilag hasznosítani, ezzel szemben súlyos gyomorvérzések kezelésére a közelmúltban forgalomba hozták. A további példák is csak a jól ismert tényt támasztanak alá, hogy a kérdéses tudományterület fejlődésének csomópontjaiban mindig megtalálhatók az új elvi, metodikai felfedezések, melyek nélkül igazán komoly gyakorlati eredmény sem képzelhető el.

Ezek után nézzük főbb vonásaiban, mik voltak a mi szerény hozzájárulásaink a peptidszintézisek *metodikai* problémáihoz.

I. *Új védőcsoportok, kapcsolások*: *p*-klórbenzil-oxi-karbonil-aminosavak, dikarbonsavak *p*-klórbenzil-észterei, a szerin hidroxilcsoportjának védeése, védett aminosavak pentafluor-fenil-észterei, az F-komplex alkalmazása fragmens kondenzációknál, gyors peptidszintézis.

II. *Mellékreakciók vizsgálata*: dikarbonsavbenzil-észterek szolvólízise, a racemizáció vizsgálata aktív észteres és azidos kapcsolásnál, a triptofán tercier butileződése, aszparagin és

glutamin aktív észterek átrendeződése, aktív észterek aminolízisének kinetikai vizsgálata, imidképződés aszparaginsavat tartalmazó peptideknél.

III. *Konformációs vizsgálatok*: elméleti számítások alapján, kiroptikai tulajdonságok alapján, spektroszkópai módszerekkel, konformáció és biológiai hatás összefüggések.

Az új védőcsoportok és kapcsolások eredményei közül e helyütt a pentafluor-fenil-észtereket (Pfp) emelem ki. Ezek az észterek az ún. „highly activated” észterek kategóriájába tartoznak, ami azt jelenti, hogy az eddig ismert aktív észterek közül a legaktívabbak, ugyanakkor a túlaktiválás hátrányos jeleit még nem mutatják, így a gyakorlati felhasználás szempontjából megközelítik az ideálisat¹. Vizsgálatuk elméleti szempontból is érdekes volt, mert Sheppard ¹⁹F-NMR vizsgálatai szerint² a perfluor-aromás rendszerek az erős p- π kölcsönhatások következtében már nem tekinthetők valódi aromás rendszereknek. A mi szempontunkból fontos aminolitikus reakciókban feltűnő reaktivitást mutattak, amit jól szemléltet a Kovács és munkatársai által mért relatív sebességi állandók összehasonlítása³:

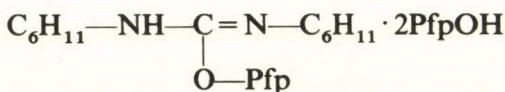
	ONp	OPcp	OPfp
Z—Phe	1	10	400

A kérdés az volt, vajon a feltűnő reaktivitás elektronikus, sztérikus, szolvatálási tényezőkre vezethető vissza, vagy esetleg szomszédcsoporthatás következtében fellépő anchimer gyorsulásra. Itt nem részletezett többirányú, elsősorban spektroszkópiai és kinetikai vizsgálatok alapján az a kép alakult ki, hogy a Pfp-észterek nagyfokú aminolitikus reaktivitása elsősorban sztérikus okokra, ill. a távozó csoport szolvatációjára vezethető vissza. A hidrogénnél ui. alig nagyobb térkitöltésű két orto helyzetű fluoratom nem árnyékolja le a molekula erősen polározott elektrofil centrumát, így a reakció első lépése sztérikusan nem gátolt. A második lépést, a tetraéderes intermedier szétesését, viszont nagymértékben segíti elő a távozó pentafluor-fenolát-ion kitűnő szolvatációja⁴.

Az elméleti vizsgálatok eredményei teljes összhangban voltak a gyakorlatban tapasztaltakkal, mikor is igen gyors kapcsolási reakciókat észleltünk, ennek megfelelően kitűnő termeléssel kémiaiilag és optikailag tiszta termékeket nyertünk. Ez adta a gondolatot, hogy a Pfp-észterek felhasználásával egy új, ún. gyors peptidszintézis módszert dolgozzunk ki⁶. Ennek lényege az, hogy — megfelelő előkísérletek után — nincs szükség az intermedierek izolálására, ugyanakkor minden kémiai lépés ellenőrizhető. Így egy ciklus, vagyis egy aminosav beépítése a peptidláncba, 60–80 percet

igényel, ami azt jelenti, hogy pl. a védett angiotenzint és védett oxitocint mintegy 600 perc alatt lehetett szintetizálni. A módszer fő előnyének a gyorsaság mellett azt tartjuk, hogy a szintézis egyes lépései ellenőrizhetők, a szintézis megszakítható és ha szükséges a kérdéses intermediert tisztítható. Ez a nagy különbség a szilárdfázisú peptidszintézissel szemben. A módszer különösen előnyös analógok szintézisének pl. amikor az 1-es helyzetben változó tagot tartalmazó angiotenzin-II analógokat szintetizálunk. Az ehhez szükséges védett heptapeptid 72%-os átlagtermeléssel nyerhető, ami 95%-os termelést jelent ciklusonként. A módszer teljesítőképességének határát — csakúgy, mint valamennyi oldatban kivitelezett szintézisét — az oldékonyság szabja meg. Ez ui. a növekvő peptidlánccal egyre csökken, egyre kisebb moláris koncentrációjú oldatok állíthatók elő, ennek megfelelően csökken az acilezés sebessége, míg végül a szintézissel le kell állnunk. Az oldékonysági problémákat áthidalandó valamennyi szintézis módszer a fragmentskondenzációhoz folyamodik, vagyis a szintetizálendő peptidet kisebb fragmensekből építi fel. Itt a fő problémát a racemizáció jelenti. Ha ui. nem Gly vagy Pro végű peptiddel acilezünk, ennek a nemkívánatos mellékreakciónak a felléptével mindig számolnunk kell. A jelenlegi szintézisek stratégiája maximálisan

figyelembe veszi a Gly és Pro részeket, ill. ha ilyen nincs, a legkisebb racemizáció veszéllyel járó kapcsolási módszerekhez folyamodik. Erre legalkalmasabbnak az azidos kapcsolat látszik, de kitűnő tapasztalatokat szereztünk az ún. F-komplex alkalmazásakor is. Ez nem más mint a diciklohexilkarbodiimid és a pentafluor-fenol 1:3 arányú kristályos komplexe⁶:



Eddigi tapasztalataink alapján alkalmazásának előnyeit az alábbiakban foglalhatjuk össze. 1) A pentafluor-fenol felesleg következtében a kapcsolat közege enyhén savanyú, miáltal a nemkívánatos N-acil karbamid származék keletkezése, valamint minden báziskatalizálta mellékreakció teljesen visszaszorul. 2) A kiindulási komponensek 1:1 arányban reagáltathatók, ami komoly gazdasági előnyt jelent. 3) A komplex növeli a kiindulási komponensek oldékonyságát, aminek fontosságáról már volt szó. Arra a kérdésre, hogy alkalmazható-e nem Gly és Pro végű peptidek kapcsolására, az alábbi modell-peptidek szintézise ad támpontot, ahol Lys, ill. His végű peptiddel történt az acilezés:⁷

	Kapcsolás		
	azid	F-komplex	DCC
Z-Lys(Boc)-Lys(Boc)— —Lys(Boc)-Lys(Boc)-NH ₂ (α) _B ²⁵	—18,7	—18,6	—16,7
Z-Glu-(OBu')-His—Phe-OMe (α) _B ²⁵	—23,6	—23,0	—20,3

Látható, hogy a fajlagos forgatóképesség alapján nincs, vagy minimális mértékű a racemizáció F-komplex alkalmazásakor, míg a DCC-s kapcsolásnál ez közel 20%. A nagyfokú optikai tisztaság feltehető magyarázata, hogy a feleslegben jelenlevő pentafluor-fenol ún. „trapping” reagense a racemizációban kulcs szerepet játszó 5(4H)-oxazolonnak. Gazdasági számítások szerint kg-os mennyiségek előállításánál is érdemes az F-komplext használni, mert a pentafluor-fenol viszonylag magas árát bőven kompenzálja a jó termelés és az ezzel járó tiszta termék.

A pentafluor-fenil-észterek alkalmazása távolról sincs kimerítve. Vizsgálataink szerint a Pfp-acetát pl. kitűnő szelektív acetilező szere az amino és hidroxil funkciós csoportokat tartalmazó vegyületeknek.⁸

A *mellékreakciók vizsgálata* a peptidszintéziseknél sokban hasonlít a kliniko-farmakológiából ismert mellékhatások vizsgálatához. Ahogy utóbbinál tudomásul kell venni, hogy gyakorlatilag nincs mellékhatásmentes gyógyszerünk, ugyanígy nem ismerünk mellék-

reakció-mentes peptidszintézist sem. A feladat egyértelmű: e mellékreakciók kiküszöbölése, ill. minimalizálása. Az ehhez vezető út pedig a mellékreakciók természetének felderítése — elsősorban kinetikai vizsgálatokkal —, majd ennek ismeretében a reakció körülményeinek, a szintézis taktikájának változtatásával ezek visszaszorítása olyan szintre, mely már nem zavarja a racionális és ipari szintézist.⁹ Egy példa az általunk vizsgált mellékreakciók közül. Megfigyeltük, hogy a Z-Asn-OPfp, oldószer és hőmérséklet függően, spontán átrendeződik. E reakció kinetikai vizsgálata, valamint a keletkező termékek izolálása és azonosítása kiderítette, hogy kompetitív intramolekuláris reakcióról van szó, melyben egyrészt a savamid-O támadja a molekula elektrofil centrumát β -ciano-alanint szolgáltatva, másrészt a savamid-N, szukcinimid származék keletkezése közben. A reakció általános szerves kémiai szempontból azért érdekes, mert tudomásunk szerint ez az első megfigyelés, amikor egy savamid csoport *semleges* közegben mind oxigénje, mind nitrogénje révén egyidejű nukleofil támadást indít. A reakció felezési idejének méréseéből az is kiderült, hogy a kapcsolási reakció sebessége mintegy két nagyságrenddel nagyobb az átrendeződésnél.¹⁰ Ez a gyakorlat számára azt jelenti, hogy a kérdéses átrendeződéssel járó mellékreakció nem zavarja az

acilezést; valóban az Asn beépítése adott peptidláncba e módszerrel könnyen elvégezhető.

A különböző mellékreakciók tanulmányozása és a Pfp-észterekkel szerzett kedvező tapasztalatok vezettek az ún. „fast peptide bond formation” elvének megfogalmazásához. Ennek lényege, hogy a mellékreakciók háttérbeszorításának legegyszerűbb és leghatékonyabb módja a kapcsolás sebességének növelése:

$$k_{\text{kapcsolás}}/k_{\text{mellékreakció}} > 100$$

A gyakorlat szerint, ha a fenti hányados értéke 100-nál nagyobb, másszóval a kapcsolás sebessége két nagyságrenddel nagyobb, mint a mellékreakcióé, nagyobb mennyiségű melléktermék keletkezésével nem kell számolnunk.¹¹ E szempontok jelentősége különösen akkor szembeűnő, ha azokra a nehézségekre gondolunk, amit a végtermék tisztítása jelent, pl. egy azonos móltömegű, de hibás szerkezetű melléktermék esetén. Nekünk vegyészeknek elsűrendű feladatunk, hogy a biológusok kezébe kémiaiilag, optikailag teljesen tiszta anyagokat adjunk, melyek korrekt szerkezettel bírnak és nem tartalmaznak a biológiai hatást befolyásoló szennyezéseket.

A peptidek *finomszerkezetének, konformációjának* pontosabb vizsgálata oldatban ma

már elérhető közelségbe került. Jelenleg nemcsak összefüggéseket lehet találni a konformáció és biológiai hatás között, hanem a konformációanalízis adatai alapot szolgáltatnak új, szelektív hatású analógok tervezéséhez. A több éve tartó gyümölcsöző kapcsolat a S. Femandjian vezette Gif-sur-Yvetti kutató csoporttal elsősorban az ACTH molekula konformációs tulajdonságainak vizsgálatát tűzte ki célul. Az eredetileg teljesen rendezetlen szerkezetűnek vélt ACTH molekuláról kiderült, hogy a prediktív számítások szerint a 3–9 és a 27–35 részek potenciálisan helikális szerkezetűek, míg a 23–26 rész igen alkalmas béta-kanyar képzésre.¹² A kísérletek ezt a predikciót nagymértékben igazolták. A pH függő CD és ¹H-NMR vizsgálatok az N-terminális rész nagyfokú rendezettségéről tanúskodnak vizes oldatban is, míg trifluor-etanolban — mely oldószer a víznél feltehetően jobban utánozza a membrán-receptor környezetet — teljes helikális szerkezetet mutatott.¹³ Nagymértékben alátámasztották ezt a képet az IR vizsgálatok, ahol 6 nehezen cserélődő proton volt kimutatható, igazolva a helikális szerkezetre jellemző hidrogénhidás szerkezet jelenlétét. Ugyancsak több kísérleti tény támasztja alá a feltételezett 23–26 béta-kanyar jelenlétét is. A Pro²⁴ környékének rendezettségét a ¹H-NMR és ¹³C-NMR vizsgálatok igazolták, ui. a szomszédos

aminosavak proton, ill. szén-szignáljainál a Tyr-Pro kötés cisz—transz izomérjeinek megfelelően jellegzetes felhasadás volt észlelhető.¹⁴ A kérdés ezután az volt, vajon ezek a konformációs tulajdonságok mennyire vannak összhangban a biológiai aktivitással? Figyelembe véve, hogy az izolált sejteken mért *in vitro* aktivitásoknál elsősorban a receptor—hormon kölcsönhatás jut kifejezésre, míg az *in vivo* vizsgálatokat már a metabolitikus történések is befolyásolják, úgy véltük, helyes képet e kettő összevetéséből nyerhetünk. Az *in vitro* vizsgálatokban a várákozásnak megfelelően a rövidebb (1–24 és 1–32) fragmensek bizonyultak aktívabbnak:

ACTH _{1–39}	100%
ACTH _{1–32}	145%
ACTH _{1–24}	158%

Ezzel szemben, az *in vivo* mért szteroidogenetikus aktivitás a nagyobb fragmenseknél — melyek tartalmazzák a fent említett 23–26 szekvenciát — volt szignifikánsan, mintegy háromszor magasabb.¹⁵ E vizsgálatokból arra következtethetünk, hogy egyrészt a receptorhoz való kötődést zavarja a molekula C-terminális része (a kisebb fragmensek az aktívabbak), másrészt a nagyobb molekulákban jelenlevő 23–26 rész feltehetően védőhatással bír a molekula proteolitikus enzimekkel szem-

ben érzékeny bázikus centrumára. Ezzel lényegében magyarázatot kaptunk a Humact-hid molekula feltűnően magas aktivitására (190 IU/mg peptid), mert ezek szerint utóbbi előnyösen egyesíti magában a kisebb molekulák nagyobb intrinsic aktivitását és a teljes hormon nagyobb metabolikus stabilitását.

Ezek az eredmények szolgáltatottak alapot a további konformáció és biológiai hatás összefüggések elvégzéséhez. Ha a molekula — és erre a célra az $\text{ACTH}_{1-19}\text{-NH}_2$ -t választottuk — egyes aminosavait egyenként kicseréljük a megfelelő *D-konfigurációjú* aminosavra, két kérdésre is választ kaphatunk. Egyrészt az illető aminosav konfigurációjának szerepére a biológiai hatásban, másrészt az egész molekula konformációját módosító hatására. A részletektől eltekintve, az eredmények az alábbiakban foglalhatók össze. Egyetlen *D-konfigurációjú* aminosav beépítése az előzőekben kísérletesen meghatározott helikális részbe, nagyságrendekkel csökkenti a biológiai hatást; legkifejezettebb ez a D-Arg^8 -analógnál, ahol a csökkenés több mint négy nagyságrend. Ha ezt szembeállítjuk a *D*-analógok kísérletesen mért helix-tartalmával, meglepő jó egyezést látunk a biológiai hatás és a helix-tartalom között: magasabb rendezettségi fokhoz magasabb biológiai aktivitás tartozik.¹⁶ Ezek a példák is bizonyítják, hogy a biológiai történések mole-

kuláris szinten történő vizsgálatánál a konformációs analízis szolgáltatja adatok ma már nem hagyhatók figyelmen kívül.

Fontosabb *célorientált vizsgálataink* közül e helyütt két témát szeretnék röviden ismertetni. Amikor a már említett TRH-ről kiderült, hogy nemcsak a hipotalamuszban fordul elő, hanem még nagyobb mennyiségben az agy különböző részeiben, ahol is jelentős központi idegrendszeri hatásai vannak, új antidepresszív anyag fejlesztésének körvonalai bontakoztak ki. Sajnos ezt a későbbi vizsgálatok nem igazolták egyértelműen (ti. az antidepresszív hatást), világszerte elindult a kutatómunka a hatások szelektívebbé tételére. Mi abból a feltételezésből indultunk ki, hogy a molekula hormonális és CNS hatásait különböző receptorokon fejti ki. Ha tehát a hormonális hatásért elsősorban felelős központi hisztidint alifás oldalláncú aminosavakkal helyettesítjük, a CNS hatások dominanciája kerülhet előtérbe. Az eddig előállított mintegy 40 analóg néhány reprezentánsát jellegzetes biológiai tulajdonságaival az 1. táblázat mutatja be.

Látható, hogy az új analógok minimális hormonális hatással bírnak, ugyanakkor egyes CNS tesztekben, mint az antikatalepsiás teszt, nagyságrenddel hatékonyabbak az eredeti molekulánál. E példa jól érzékelteti az analógok kutatásának fontosságát, mikor is egy endogén

1. Táblázat

TRH ANALÓGOK CNS ÉS HORMONÁLIS HATÁSAI

Peptid	TSH- aktivitás	Antikata- lepsiás hatás ED ₅₀ /mg/kg	Loko- motor aktivitás*	Alvási idő befolyá- solás**
Saline	—	0	100	100
Glp-His-Pro-NH ₂	100	113	190	65
Glp-Nva-Pro-NH ₂	0	11,4	370	131
Glp-Nle-Pro-NH ₂	3,8	16,8	290	41
Glp-Leu-Tca-NH ₂	0	31,4	250	45
Kpc-Nva-Pro-NH ₂	0	10,6	190	51
Kpc-Leu-Pro-NH ₂	2,7	23,5	320	43

* L-DOPA által stimulált motor aktivitásra gyakorolt hatás

** Hexobarbital alvási időre gyakorolt hatás

vegyület különböző hatásait egyszerű módosítással szelektívebbé lehet tenni, megnyitva ezzel a gyakorlati felhasználáshoz vezető utat.¹⁷

Az elmúlt évtized kutatásai nagyban valószínűsítik, hogy a táplálékfelvétel szabályozásának endogén faktorai peptidek. Eddig mintegy 15 peptidről írták le étvágycsökkentő hatásukat; jóllehet a hatásmechanizmus még nem tisztázott, az valószínű, hogy ezek a peptidek közvetlenül a központi idegrendszerre hatva a hipotalamusz „táplálkozás”, ill. „teltség” központját gátolják, ill. serkentik. Amikor pár éve a TRH-ról közölték anorexiás hatását, a hazánkban e területen folyó kuta-

tás vezetője, Knoll József akadémikus számára számos TRH analógot tudtunk vizsgálat céljára átadni. Csakhamar kiderült, hogy adott kísérleti felállás mellett maga a TRH nem, egyes analógjai viszont jelentős mértékben csökkenték a kísérleti állatok táplálékfelvételét. A szerkezeti változás ismét csekély: úgy tűnik az anorexiás hatáshoz szabad karboxilfunkciónak kell lennie a molekulában és gyakorlatilag mindegy, hogy ez a C-terminális részen vagy egy dikarbonsav révén a középső aminosavon lokalizálódik. Ezen vegyületek néhány tagjának a táplálékfelvételre gyakorolt hatását az alábbi táblázat szemlélteti.

2. Táblázat

TRH-ANALÓGOK ANOREXIÁS HATÁSA 96 ÓRÁN ÁT ÉHEZTETETT PATKÁNYOKON ICV ADÁSMÓD MELLETT

Peptid	Állat- szám	Dózis μg/állat	Táplálék*	Az elfogyasztott táplálék	
				g/1 óra	g/24 óra
Saline	18	—	5	6,72	20,00
Glp-His-Pro-NH ₂	8	300	5	5,88	19,75
Glp-Met-Pro-OH	13	500	5	1,92**	8,70**
Glp-Thr-Pro-OH	13	500	5	2,62**	8,17**
Glp-Glu-Pro-NH ₂	13	500	5	1,23**	8,23**
Glp-Asp-Pro-NH ₂	13	500	5	2,77**	15,38**

* az injekció után (óra);

** $p > 0,001$

Látható, hogy a 96 órán át éheztetett patkányok agykamrájába adott TRH a táplálékfelvételt nem csökkentette. Ezzel szemben, az említett savanyú karakterű peptidek mind az 1 órás, mind a 24 órás táplálékfelvételt dóziszfüggően, szignifikánsan csökkentették. Ez a hatás egyéb adagolásmód mellett nem jelentkezik, feltehetően azért, mert éppen az anorexiás hatáshoz szükséges szabad karboxilfunkció gátolja a vegyületeknek a vér—agy gáton történő átjutását.¹⁸

A másik, jelenlegi kutatásaink homlokterében álló téma a timopoietin-fragmensek vizsgálata. A lassan már feledésbe menő timusz-hormonok kutatása az utóbbi években nagy lendületet kapott, elsősorban két fontos ok miatt. Az első — előadásom alapgondolatához visszatérve — az, hogy az izolálási és szekventálási módszerek fejlesztése tette lehetővé egységes, definiált szerkezetű timusz-hormonok mint a timopoietin, timozin izolálását. Ezt követte a szintézis, mely biztosította a szükséges mennyiségeket az elemző állat- és humánvizsgálatokhoz. A másik ok az a terápiás igény, hogy felhasználva a vegyületek immunstimuláló hatásait, előnyösen és újszerűen lehessen befolyásolni az immundeficiens állapotokat és bizonyos tumoros megbetegedéseket. A 49 aminosavból álló timopoietin elemző vizsgálata kiderítette, hogy a 24–36-os tridekapeptid és

ezen belül a 32–36-os pentapeptid is mutatja a teljes hormon jellegzetes biológiai hatásait. A szerkezet- és hatásösszefüggéseket vizsgálandó, számos analógot és természetes fragmenst állítottunk elő. Azt tapasztaltuk, hogyha a molekula bázisos centrumát — kiegészítve egy Asp résszel — változatlanul hagyjuk, még a pentapeptidnél kisebb fragmensek is jelentős biológiai hatást mutatnak.¹⁹ A megfelelően előkészített klinikai vizsgálatok fogják végül is eldönteni e vegyületek gyakorlati felhasználását.

Köszönettel tartozom a Kőbányai Gyógyszerárugyár Vezetőségének — elsősorban Fekete György tudományos igazgatónak — e témák támogatásáért. Külön köszönet illeti közvetlen és külső munkatársaimat, akik odaadó munkája nélkül ezek az eredmények nem születtek volna meg.

IRODALOM

- ¹ L. KISFALUDY: Repetitive Methods in Solution. In: The Peptides Vol. 2. (eds. E. GROSS and J. MEIENHOFER). Academic Press, New York, 1980, pp. 417.
- ² W. A. SHEPPARD: Pentafluorophenyl group. Electronic effect as a substituent. J. Amer. Chem. 92 5419 (1970)
- ³ J. KOVACS: Racemization and coupling rates of N-protected amino acid and peptide active esters: predictive potential. In: The Peptides vol. 2. (eds. E. GROSS and J. MEIENHOFER). Academic Press, New York, 1980, pp. 485.
- ⁴ L. KISFALUDY, M. LŐW, Gy. ARGAY, M. CZUGLER, T. KŐMIVES, P. SOHÁR, F. DARVAS: Structural characteristics of the highly reactive pentafluorophenyl esters. In: Peptides 1976 (ed. A. LOFFET). Édition de l'Université de Bruxelles, 1976, pp. 55.
- ⁵ L. KISFALUDY, I. SCHÖN, T. SZIRTES, O. NYÉKI, M. LŐW: A rapid and novel peptide synthesis. Tetrahedron Letters 1974 1785.
- ⁶ J. KOVACS, L. KISFALUDY, M. Q. CEPRINI: On the Optical Purity of Peptide Active Esters Prepared by DCCI-pentachlorophenol and -pentafluorophenol Complexes. J. Amer. Chem. Soc. 89 183 (1967)
- ⁷ L. KISFALUDY, M. LŐW, O. NYÉKI, T. SZIRTES, I. SCHÖN: Über die Verwendung von Pentafluorophenylestern bei Peptidsynthesen. Liebigs Annalen der Chemie 1973 1785.
- ⁸ L. KISFALUDY, T. MOHACSI, M. LŐW, F. DREXLER: Pentafluorophenyl Acetate: A New Highly Selective Acetylating Agent. J. Org. Chem. 44 654 (1979).
- ⁹ L. KISFALUDY: Side Reactions in Peptide Synthesis. In: Peptides 1978 (ed. J. KUPRISZEVSZKY). Wroclaw Univ. Press, 1979, pp. 25.

- ¹⁰ L. KISFALUDY, I. SCHÖN, S. GÖRÖG, M. RÉNYEI: Competitive intramolecular displacement of neutral amide group. The rearrangement of Z-Asn and Z-Gln-derivatives. *J. Amer. Chem. Soc.* 97 5588 (1975)
- ¹¹ L. KISFALUDY: Side Reactions as a Barrier in Preparing Larger Peptides. In: *Perspectives in Peptide Chemistry* (eds. A. EBERLE, R. GEIGER, Th. WIELAND). Karger, Schweiz, 1981, pp. 58.
- ¹² M. LŐW, L. KISFALUDY, S. FERMADJIAN: Proposed preferred conformation of ACTH. *Acta Biochim. Biophys.* 10 229 (1975)
- ¹³ D. GREFF, F. TOMA, S. FERMANDJIAN, M. LŐW, L. KISFALUDY: Conformational Studies of ACTH-1-32 and Constitutive Peptides by Circular Dichroism. *Biochim. Biophys. Acta* 439 219 (1976)
- ¹⁴ F. TOMA, S. FERMADJIAN, M. LŐW, L. KISFALUDY: A proton NMR investigation of proline²⁴ cis-trans isomerism in corticotropin 1-32 and related peptides. *Biochim. Biophys. Acta* 534 112 (1978)
- ¹⁵ L. KISFALUDY: Peptide Research and Practice. In: *Recent Results in Peptide Hormone Research* (ed. F. A. LÁSZLÓ). Akadémiai Kiadó, Budapest, 1979, pp. 261.
- ¹⁶ M. LŐW, L. KISFALUDY, Gy. HAJÓS, L. SZPORNY, K. MIHÁLY, G. B. MAKARA, F. TOMA, V. DIVE, S. FERMANDJIAN: Biological and Conformational Properties of Some Corticotropin Analogues Containing D-amino Acids. In: *Peptides 1980* (ed. K. BRUNFELDT). Scriptor, Copenhagen 1981, pp. 513.
- ¹⁷ T. SZIRTES, L. KISFALUDY, É. PÁLOSI, L. SZPORNY: Synthesis of Thyrotropin-Releasing Hormone Analogues I. Complete Dissociation of Central Nervous System Effects from Thyrotropin-Releasing Activity. *J. Med. Chem.* 27 741 (1984)

¹⁸ T. SZIRTES, B. KNOLL, L. KISFALUDY, J. KNOLL: Novel TRH analogues with anorexogenic effect. *Polish J. Pharmacol.* 34 339 (1982)

¹⁹ L. KISFALUDY, O. NYÉKI, I. SCHÖN, L. DÉNES, J. EMBER, L. SZPORNY, Gy. HAJÓS, B. SZENDE: Immunoregulating Peptides I. Synthesis and Structure-Activity Relationship of TP-5 Analogs. *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* 364 933 (1983)

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó és Nyomda igazgatója

Felelős szerkesztő: Klaniczay Júlia

A tipográfia és a kötésterv Löblin Judit munkája

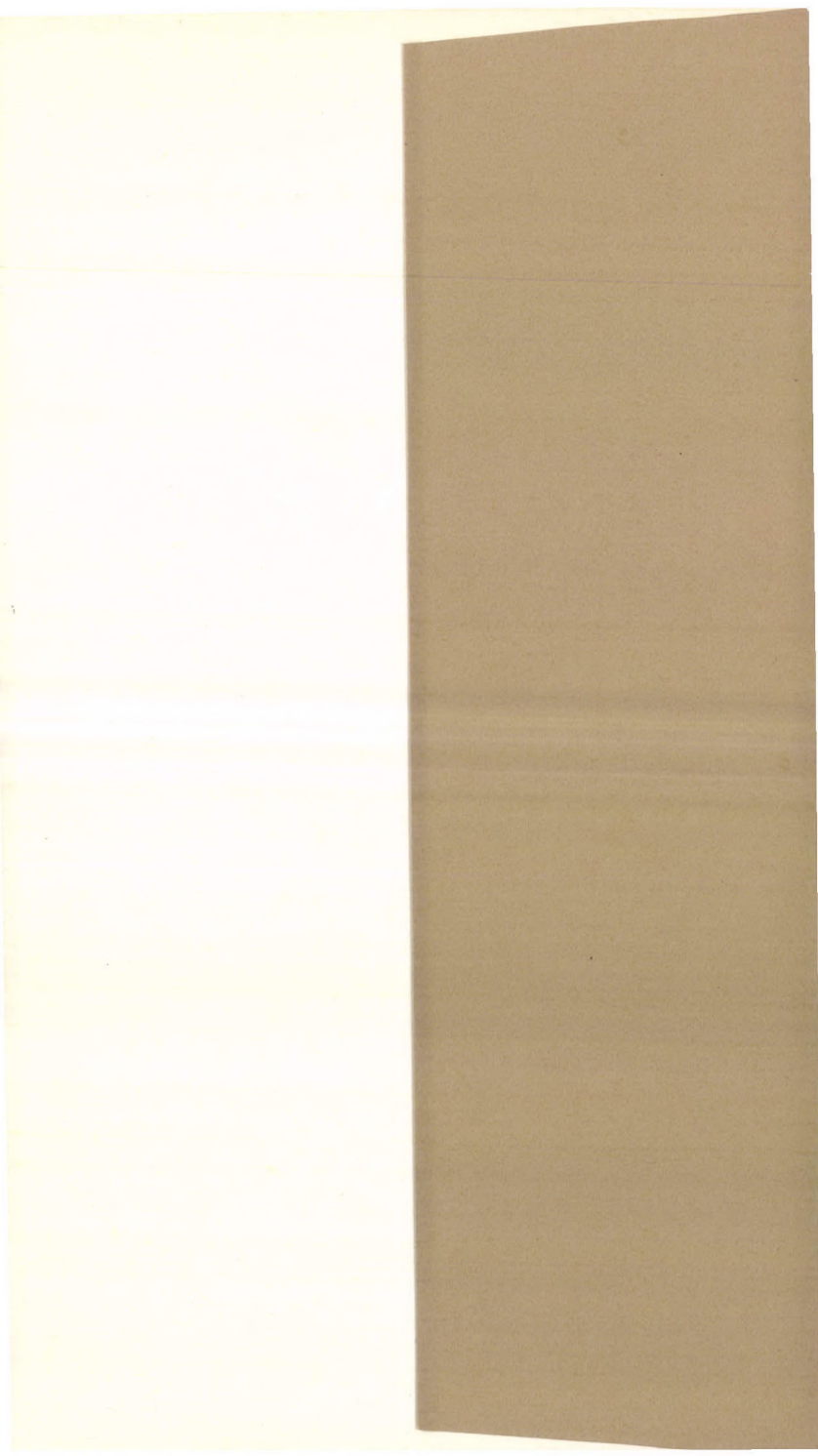
Műszaki szerkesztő: Érdi Júlia

Terjedelem: 1,38 (A/5) ív — AK 1741 k 8587

HU ISSN 0236-6258

13732 Akadémiai Kiadó és Nyomda

Felelős vezető: Hazai György



Ára: 14,— Ft